

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

MEDICINSKI FAKULTET

Mateja Ulamec

**Nadoknada krvnih derivata u masivnim
krvarenjima**

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2016.

Ovaj diplomski rad izrađen je na Katedri za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivno liječenje Kliničkog bolničkog centra „Zagreb“, na Klinici za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivno liječenje, pod vodstvom doc.dr.sc. Daniele Bandić Pavlović, dr.med. i predan na ocjenu u akademskoj godini 2015./2016.

Popis i objašnjenja kratica korištenih u radu

ABC-score – kriteriji za procjenu potrošnje krvi (engl. *The Assessment of Blood Consumption score*)

ABLE studija – studija koja se bavi evaluacijom starosti krvnih pripravaka (engl. *Age of Blood Evaluation study*)

ARDS – akutni respiratorni distress sindrom (engl. *acute respiratory distress syndrome*)

ATP – adenzin trifosfat (engl. *adenosine triphosphate*)

CPDA – citrat, fosfat, dekstroza, adenin antikoagulantna otopina (engl. *Citrate Phosphate Dextrose Adenine anticoagulant solution*)

Co₂ – ugljikov dioksid (engl. *carbon dioxide*)

CRASH-2 studija – klinička randomizirana studija o antifibrinolitikima u značajnom krvarenju (engl. *Clinical Randomisation of Antifibrinolytic in Significant Haemorrhage study*)

ETIC – rana koagulopatija uzrokovana traumom (engl. *early trauma induced coagulopathy*)

GPIIb-IX-V kompleks – glikoproteinski IIb-IX-V receptor kompleks na membrani trombocita (engl. *Glycoprotein IIb-IX-V Receptor Complex*)

HES – hidroksietil škrob (engl. *hydroxyethyl starch*)

INR – internacionalni normalizirani omjer (engl. *international normalized ratio*)

ISS-score – kriteriji za procjenu težine ozljeda (engl. *The Injury Severity Score*)

MODS – sindrom višestrukog zatajenja organa (engl. *multiple organ dysfunction syndrome*)

NaHCO₃ – natrijev hidrogenkarbonat ili natrijev bikarbonat (engl. *potassium hydrogen carbonate, potassium bicarbonate*)

OR – omjer rizika (engl. *odds ratio*)

PCC – koncentrat protrombinskog kompleksa (engl. *prothrombin complex concentrate*)

PROMMTT studija – prospektivna, opservacijska multicentrična studija o masivnim transfuzijama u traumi (engl. *Prospective, Observational, Multicenter, Major Trauma Transfusion study*)

PROPPR studija – pragmatična, randomizirana studija o optimalnom omjeru trombocita i plazme (engl. *Pragmatic, Randomized Optimal Platelet and Plasma Ratios study*)

RECESS studija – studija koja proučava učinak skladištenih eritrocita (engl. *Red-Cell Storage Duration Study*)

rFVIIa – rekombinantni aktivirani faktor VII (engl. *recombinant activated factor VII*)

RhD – rhesus faktor D (engl. *rhesus factor D*)

ROTEM – rotacijska tromboelastometrija (engl. *rotational thromboelastometry*)

TACO – transfuzijom uzrokovano preopterećenje cirkulacije (engl. *transfusion-associated circulatory overload*)

TASH-score – kriteriji za procjenu teškog krvarenja povezanog s traumom (engl. *Trauma Associated Severe Hemorrhage score*)

TEG – tromboelastografija (engl. *thromboelastography*)

THAM – trishidroksimetilaminometan (engl. *trishydroxymethylaminomethane*)

TRALI – transfuzijom izazavana akutna ozljeda pluća (engl. *transfusion-related acute lung injury*)

TXA – traneksamična kiselina (engl. *tranexamic acid*)

95% CI – 95% interval pouzdanosti (engl. *95% confidence interval*)

Sadržaj

Sažetak.....	i
Summary	ii
1. Uvod	1
2. Krvni derivati	2
2.1. Obilježja pojedinih krvnih derivata	3
2.1.1. Puna krv.....	3
2.1.2. Koncentrat eritrocita	3
2.1.3. Koncentrat trombocita	4
2.1.4. Plazma	4
2.1.5. Krioprecipitat	5
2.1.6. Koncentrat granulocita	5
3. Terapija masivnog krvarenja	6
3.1. Patofiziologija.....	6
3.2. Rano prepoznavanje potrebe za masivnom transfuzijom i protokol masivne transfuzije	7
3.3. Nadoknada krvnih derivata	8
3.4. Farmakološki pripravci u terapiji masivnog krvarenja	11
3.4.1. Traneksamična kiselina.....	11
3.4.2. Rekombinantni aktivirani faktor VII	12
3.4.3. Koncentrati protrombinskog kompleksa.....	12
3.4.4. Koncentrat fibrinogena	13
4. Komplikacije masivne transfuzije	14
4.1. Hipotermija	14
4.2. Acidoza	15
4.3. Koagulopatija	16
4.4. Poremećaji elektrolita.....	18
5. Zaključak.....	20
Zahvale	21
Literatura	22
Životopis	32

Sažetak

Nadoknada krvnih derivata u masivnim krvarenjima

Mateja Ulamec

Cilj je ovog rada dati pregled novih spoznaja o terapiji masivnog krvarenja pomoću krvnih derivata, ali i drugih pripravaka koji se koriste u toj situaciji. Masivno krvarenje definira se kao akutno i životno ugrožavajuće stanje u kojem je pacijent izgubio jedan cirkulirajući volumen krvi unutar 24 sata, više od 150ml krvi u minuti ili više od 50% ukupnog volumena krvi unutar 3 sata. Rad je podijeljen u tri dijela od kojih se svaki bavi drugim aspektom teme. Prvi dio se bavi definiranjem masivnog krvarenja te opisom procesa dobivanja i osnovnih obilježja krvnih derivata. Drugi dio je usredotočen na terapiju masivnog krvarenja, te je podijeljen u tri područja koja se bave patofiziologijom, samim postupkom masivne transfuzije i opisom farmakoloških pripravaka koji se također koriste u terapiji. Treći dio je usredotočen na najčešće komplikacije povezane s krvarenjem i masivnom transfuzijom te njihovo sprječavanje. Zaključak je iznesen u zadnjem djelu rada te predlaže sažeti postupak s pacijentom koji masivno krvari.

Ključne riječi: masivno krvarenje, masivna transfuzija, krvni derivati, komplikacije masivne transfuzije

Summary

Patient blood management in massive blood loss

Mateja Ulamec

The goal of the thesis is to provide an overview of new insights into management of massive blood loss with blood components and other products used in the treatment. Massive blood loss is defined as an acute and life threatening condition where a person has lost one blood volume within a 24 hour period, more than 150ml of blood per minute or over 50% of blood volume in 3 hours. Thesis is composed of three parts, each of them dealing with different aspects. The first part sets the definition of massive bleeding, describes the process of making a blood components and their characteristics. The second part focuses on management of massive bleeding and is subdivided into three chapters dealing with pathophysiology, massive transfusion procedure and description of pharmacological products that are used in treatment. Third part focuses on most common complications of bleeding and massive transfusion and their management. Conclusions are drawn at the end, suggesting concise algorithm for a clinician facing a patient with a massive blood loss.

Key words: massive bleeding, massive transfusion, blood components, complications of massive transfusion

1. Uvod

Masivno krvarenje i masivna transfuzija su pojmovi za koje ni danas ne postoji neka ustaljena definicija koja bi točno objasnila kada krvarenje postaje masivno te kada ono zahtjeva masivnu transfuziju. Ipak, postoji nekoliko definicija koje su opće prihvaćene i koje se najčešće upotrebljavaju. Tako se kod odraslih osoba masivno krvarenje objašnjava kao:

- Gubitak jednog cirkulirajućeg volumena krvi unutar 24 sata (1), što bi odgovaralo transfuziji 10 ili više jedinica eritrocita u tom periodu
- Gubitak više od 50% ukupnog volumena krvi unutar 3 sata ili gubitak brži od 150ml/min (2)

Većina smjernica predlaže da se odluka o masivnoj transfuziji donosi na temelju kliničke slike svakog individualnog pacijenta. Najčešće se kao značajni parametri uzimaju puls te sistolički tlak koji moraju poprimiti vrijednosti veće od 110 otkucaja u minuti za puls, odnosno vrijednosti ispod 90mmHg za tlak što je zapravo pokazatelj hemoragičnog šoka.

Masivna krvarenja najčešće se pojavljuju kod traume odnosno kod velikih ozljeda koje se uglavnom zadobiju u prometnim nesrećama. Nešto rjeđe, ali ipak često, masivna krvarenja mogu se dogoditi i u opstetriciji i prilikom velikih operacijskih zahvata kao što su kardiološke i gastrointestinalne operacije te transplantacije (3). Danas je trauma najčešći uzrok smrti kod djece i mlađih osoba do 39 godina, stoga je bitno znati kako postupati s pacijentima u takvim situacijama i što učiniti ako je došlo do masivnog krvarenja (4).

2. Krvni derivati

Rijetko kada je nekoj osobi indicirana istodobna nadoknada svih krvnih komponenti. Zbog toga se prilikom transfuzijskog liječenja slijedi načelo izravne transfuzije prema kojem se pacijentu nadoknađuje samo ona krvna komponenta, odnosno derivat, koja mu nedostaje. U krvne derivate spadaju eritrociti, trombociti, leukociti, plazma i krioprecipitat kao i njihove modifikacije (filtrirani, ozračeni, u smanjenom volumenu, oprani) (5). Krvni derivati dobivaju se preradom pune ljudske krvi, dobivene najčešće venepunkcijom od donora. Sustav za prikupljanje sastoji se od više vrećica povezanih plastičnim cjevčicama, a krv se sprema u glavnu vrećicu u kojoj se nalazi smjesa antikoagulansa, najčešće CPDA (citrat, fosfat, dextran i adenin). U toj smjesi citrat sprječava zgrušavanje tako što veže na sebe kalcij iz krvi, fosfat služi kao pufer, dekstroza je izvor energije za eritrocite, a adenin je prekursor za sintezu ATP-a (6).

Odvajanje pojedine komponente od ostalih dobiva se aferezom. Afereza je strojni, izvantjelesni proces kojim se pomoću centrifuge odvajaju komponente na temelju njihove specifične težine dok se ostatak krvi vraća u donorov organizam. Specifični postupci afereze nazivaju se prema krvnoj komponenti koja se sakuplja, pa tako postoje plazmafereza, leukaferaza, trombocitaferaza i eritrocitaferaza. Ovim načinom moguće je sakupiti veću količinu određene komponente od samo jedne osobe što je važno jer se tako sprječava mogućnost prijenosa krvlju prenosivih zaraznih bolesti i povećava se sigurnost transfuzije (7).

Krvni pripravci nisu farmaceutski proizvodi, ali mogu služiti kao polazna sirovina za proizvodnju drugih lijekova, poput albumina, imunoglobulina i faktora zgrušavanja koji se dobivaju iz plazme. Od farmaceutskih proizvoda razlikuju se po tome što se ne mogu sintetizirati, biološkog su podrijetla i prema tome varijabilnih karakteristika, svaki derivat je posebna serija i u svakoj dozi nije moguće kontrolirati čistoću, sterilnost, količinu djelotvornog sastojka, stabilnost, toksičnost i neškodljivost. Također, rezerve samih derivata su ograničene i ovise o broju donora krvi (8). Svaka vrećica krvnog pripravka treba sadržavati identifikacijski broj doze, vrstu pripravka, volumen i težinu, rok uporabe, datum kada je krv sakupljena ili kad je

komponenta proizvedena, ABO i RhD grupu, vrstu antikoagulansa i aditiva te ime zavoda koji je proizveo krvni pripravak (9).

2.1. Obilježja pojedinih krvnih derivata

2.1.1. Puna krv

Puna krv danas nije indicirana za transfuziju osim u slučajevima gdje je prisutno masivno krvarenje ili ako nema dovoljno koncentrata eritrocita da se nadomjesti njihov gubitak. Najčešća uloga pune krvi je da služi kao ishodišni proizvod za ostale krvne pripravke. Dobiva se sakupljanjem 400-500ml krvi darivatelja i miješanjem s antikoagulantnom otopinom. Rok upotrebe je 28-35 dana (10). Svježa puna krv češće se koristi u vojsci i na ratištima nego u civilnom društvu upravo zbog veće učestalosti trauma koje dovode do masivnih krvarenja i veće mogućnosti da dođe do nestašice pojedinačnih pripravaka. Isto tako, nedavna iskustva iz Iraka i Afganistana pokazala su da su pacijenti koji su primili transfuziju svježe pune krvi i transfuziju krvnih derivata imali bolji klinički ishod u usporedbi s onima koji su primili samo terapiju krvnim derivatima (11). Zbog toga je njena upotreba u tim slučajevima ostala opravdana.

2.1.2. Koncentrat eritrocita

Crvene krvne stanice, odnosno eritrociti, su najčešće korišten krvni derivat u transfuzijskom liječenju. Eritrociti povećavaju sposobnost prijenosa kisika kod pacijenata koji su anemični te mogu poboljšati funkciju trombocita tako što dovode do njihove marginalizacije ispravljanjem turbulentnog protoka krvi u normalan protok.

- Deplazmirani eritrociti dobivaju se odvajanjem plazme od pune krvi, a osim crvenih krvnih stanica sadrže trombocite i većinu leukocita iz krvi. Volumen pripravka iznosi 220-340ml, hematokrit je između 0.5-0.7, prosječno 0.65, a svaka doza bi trebala sadržavati minimalno 45g hemoglobina. Rok upotrebe iznosi od 28-35 dana, a čuvaju se na temperaturi od 2-6°C (7,12).
- Koncentrat eritrocita bez trombocitno-leukocitnog međusloja (engl. buffy coat-free) se također proizvodi iz pune krvi centrifugiranjem i odvajanjem tog međusloja koji se nalazi između plazme i eritrocita. Nakon odvajanja dodaje

se do 70ml autologne plazme. Volumen vrećice i hematokrit su jednaki kao i kod deplazmiranih eritrocita (13).

Jedna doza koncentrata eritrocita (250ml) povećat će hematokrit za 3% i hemoglobin za 10g/L u osobe tjelesne mase oko 70kg koja ne krvari (14).

2.1.3. Koncentrat trombocita

Trombociti se mogu dobiti na dva različita načina: procesom centrifugiranja pune krvi ili aferezom jednog darivatelja. Neovisno o načinu dobivanja, gotov koncentrat trombocita ima rok trajanja 5-7 dana, a čuva se na temperaturi od 20-24°C uz stalno miješanje (7).

- Procesom dvostrukog centrifugiranja pune krvi se nakon prve centrifuge dobije plazma bogata trombocitima a nakon druge koncentrat trombocita i plazma siromašna trombocitima. Tako individualno pripremljene doze četvero donora miješaju se u jednu vrećicu. Volumen jedne vrećice pripravka iznosi 280-340ml, a sadrži prosječno 308×10^9 trombocita po dozi.
- Aferezom jednog darivatelja koji je slučajno odabran ili od HLA podudarnog darivatelja je češći način dobivanja jer nosi manji rizik od prenošenja krvlju prenosivih bolesti. Volumen ovakvog pripravka je 165-265ml, a sadrži prosječno 280×10^9 trombocita po dozi (12).

Koncentrat trombocita primjenjuje se kao 1 doza na 10kgTT što bi značilo da će 4 doze podići broj trombocita za 20000 – 40000/ μ L u osobe koja ne krvari (14).

2.1.4. Plazma

Pripravci plazme koji se koriste u transfuziji mogu se, kao i koncentrat trombocita, dobiti na dva načina: centrifugiranjem pune krvi ili aferezom. Pri plazmaferezi, najčešće se prikuplja krv muških donora kako bi se smanjila učestalost transfuzijom izazvane akutne ozljede pluća (eng. transfusion-related acute lung injury – TRALI) (12). Plazma prikupljena iz pune krvi koja je smrznuta unutar 24 sata od prikupljanja naziva se još i smrznuta plazma. Plazma dobivena aferezom i smrznuta na ispod -25°C unutar 8 sati od dobivanja naziva se svježe smrznuta plazma (15). Svježe smrznuta plazma sadrži plazmu, faktore zgrušavanja i proteine te je zbog

toga njena glavna indikacija nadoknada faktora zgrušavanja. Rok trajanja je 36 mjeseci dok se nalazi u smrznutom stanju, 24 sata nakon odmrzavanja na 4°C, odnosno mora se iskoristiti unutar 4 sata ako se nalazi na 22°C. Volumen pripravka iznosi 250-300ml, ali može varirati između 180 i 400ml, a sadrži oko 80% plazme (16). Doza od 10-15ml/kg dovodi do porasta faktora koagulacije za 10%, što će u većini slučajeva biti dovoljno za postizanje hemostaze. Učinak traje oko 7 sati, a za odgovarajuću hemostazu dovoljna je aktivnost faktora zgrušavanja od 20 do 30% (14). Vrećica smrznute plazme jako je osjetljiva i postoji velika mogućnost da pukne stoga je potrebno i preporučljivo pažljivo rukovanje posebice oko područja gdje se zatvara.

2.1.5. Krioprecipitat

Krioprecipitat se pripravlja polaganim topljenjem svježe smrznute plazme na temperaturi od 2-6°C prilikom čega se izdvaja supernatant plazme od netopljivog taloga. Krioprecipitat sadrži faktor VIII, von Willebrand faktor, faktor XIII, fibronektin i fibrinogen (16). Većina zemalja priprema pripravak u volumenu od 20-40ml, a jedna vrećica sadrži 140-150mg fibrinogena te se on primarno i koristi za njegovu nadoknadu. Čuva se 36 mjeseci ako je smrznut na temperaturi od ispod -25°C, odnosno kada se otopi na 22°C onda se, kao i plazma, mora iskoristiti unutar 4 sata (12,16).

2.1.6. Koncentrat granulocita

Transfuzija granulocita se primjenjuje rijetko. Indikacije za upotrebu su ako je kod pacijenta dokazana bakterijska ili gljivična infekcija, ako postoji temperatura iznad 39°C sa manje od $0,2 \times 10^9/L$ granulocita ili manje od $0,5 \times 10^9/L$ leukocita u perifernoj krvi, a liječenje antibioticima prema antibiogramu tijekom 48 sati nije učinkovito (8). Koncentrat se pripravlja leukaferozom i dobije se volumen pripravka oko 300ml koji se skladišti na temperaturi 20-24°C i mora se upotrijebiti u roku od 24 sata (12).

3. Terapija masivnog krvarenja

3.1. Patofiziologija

Za pravilno liječenje osoba koje masivno krvare, potrebno je znati patofiziologiju krvarenja. Glavne promjene u tijelu uzrokovane su hipovolemijom i ranim poremećajima u hemostazi.

Poremećaji u hemostazi kod pacijenata koji masivno krvare su multifaktorski i uglavnom povezani s nastankom rane koagulopatije uzrokovane traumom (engl. Early trauma induced coagulopathy – ETIC) dok se kasniji poremećaji hemostaze javljaju nakon liječenja infuzijom kristaloida i transfuzijom krvnih derivata (17). Pacijenti koji se pri prijemu prezentiraju sa ranom koagulopatijom imat će veće šanse za lošiji klinički ishod od onih koji je nemaju (18,19). Rana koagulopatija u traumi povezana je sa sistemskim antikoagulantnim odgovorom organizma i hiperfibrinolizom (20). Oštećenje tkiva dovodi do lokalnog otpuštanja tkivnog faktora koji se posljedično počne otpuštati i sistemski te se tako aktiviraju putevi zgrušavanja krvi. Zbog stalne aktivacije procesa zgrušavanja dolazi do velike potrošnje faktora zgrušavanja što rezultira nastankom potrošne koagulopatije koja kod pacijenta uzrokuje stanje slično diseminiranoj intravaskularnoj koagulopatiji. Isto tako, zbog hipoperfuzije nastale masivnim krvarenjem, dolazi do ekspresije trombomodulina na endotelnim stanicama (21). Trombin-trombomodulin kompleks aktivira protein C koji inhibira koagulaciju tako što sprječava aktivacije faktora V i faktora VIII te potiče fibrinolizu snižavanjem inhibitora aktivacije plazminogena što ubrzava stvaranje plazmina i dovodi do hiperfibrinolize.

Hipovolemija, osim što dovodi do hipoperfuzije tkiva i organa te posljedično njihovog oštećenja, uzrokuje i anemiju zbog gubitka eritrocita. Anemija, uz to što dovodi do hipoksemije i posljedično tome hipoksije tkiva, usporava primarnu hemostazu tako što sprječava adheziju trombocita i njihovu agregaciju. Agregaciju i adheziju isto otežava i promijenjen protok krvi. Kako je protok smanjen, dolazi i do nakupljanja otpadnih produkata stanica i nastanka acidoze koja može dovesti do smanjene funkcije faktora zgrušavanja u plazmi. Hipotermija zbog šoka i gubitka

topline kroz otvorene rane isto tako dovodi do smanjenja funkcije faktora koagulacije i smanjenja aktivnosti trombocita (21).

Zbog navedenih patofizioloških promjena u tijelu glavni ciljevi svake terapije masivnog krvarenja trebali bi biti:

- Održavanje odgovarajućeg protoka krvi i arterijskog tlaka kako bi se održala normalna perfuzija i oksigenacija tkiva i vitalnih organa
- Pronalazak uzroka krvarenja, njegovo zbrinjavanje i hemostaza
- Nadoknada krvnih derivata transfuzijom (22)

3.2. Rano prepoznavanje potrebe za masivnom transfuzijom i protokol masivne transfuzije

Iako se odluka o masivnoj transfuziji najčešće donosi na temelju kliničke slike pacijenta, postoje određeni modeli prema kojima se može procijeniti treba li pacijentu masivna transfuzija ili ne. Tri najpoznatija modela koja se koriste za procjenu krvarenja su: TASH-score, ABC score i McLaughlin score. TASH-score (Trauma Associated Severe Hemorrhage score) sadrži sedam varijabli prema kojima se određuje potreba za masivnom transfuzijom: hemoglobin, deficit baza (engl. base excess), sistolički arterijski tlak, puls, prisutnost slobodne tekućine u abdomenu i/ili složenih fraktura i spol (23). Neke bolničke ustanove smatraju TASH-score prekompleksnim za upotrebu u takvim situacijama te se za procjenu stanja više baziraju na kliničkim kriterijima nego na laboratorijskim nalazima pa koriste ABC-score (The Assessment of Blood Consumption score). Kod ABC-score gleda se postojanje penetrantne traume, sistolički arterijski tlak manji od 90mmHg, puls viši od 120 udaraca u minuti i pozitivan ultrazvučni nalaz za abdominalnu traumu (24). McLaughlin score je isto jednostavniji za upotrebu s obzirom na to da sadrži četiri kriterija: puls iznad 105 udaraca u minuti, sistolički tlak ispod 110mmHg, pH ispod 7.25 i hematokrit niži od 32% (25). Niti jedan od kriterija ne može se proglasiti savršenim za procjenu jer svaki ima određena ograničenja u svojoj upotrebi te se procjena i dalje najčešće temelji na individualnoj procjeni liječnika dok se kriteriji mogu upotrijebiti kao pomoćno sredstvo pri donošenju odluke ili kao potvrda (26). Koji kriteriji su bolji još nije dokazano te se njihova upotreba koristi prema

preferencama bolničkih ustanova. Iako su neke novije studije pokazale da su kompleksniji kriteriji poput TASH-score imali bolje rezultate od jednostavnijih metoda, za sada još uvijek nema dovoljno dokaza koji bi išli u korist jednog od kriterija (27).

Rano prepoznavanje i brza terapija krvarenja izrazito su važni u ovim situacijama stoga se često preporučuje postojanje protokola za masivnu transfuziju na razini bolnice. Protokol za masivnu transfuziju uključuje suradnju ne samo liječnika nego i ostalih zaposlenika bolnice poput medicinskih sestara, transfuziologa i laboratorija. Glavna svrha takvog protokola je da se hemodinamski nestabilnom pacijentu dostave i primjene odgovarajući krvni derivati bez značajne vremenske odgode. Osim toga, pomoću protokola se poboljšava komunikacija među zaposlenicima, određuje se točna uloga svakog zaposlenika u slučaju aktivacije protokola, izbjegava se odgađanje kliničke skrbi, laboratorijskog testiranja i sestrinske njege. Aktivaciju protokola može izvršiti kirurg u hitnoj službi ili anesteziolog (26). Primjena protokola za masivnu transfuziju dovodi do poboljšanja preživljenja pacijenata i smanjenja stope zatajenja organa i pojave posttraumatskih komplikacija (28).

3.3. Nadoknada krvnih derivata

Obrada mjesta iz kojeg pacijent krvari i postizanje hemostaze je prvi korak u terapiji krvarenja, nakon čega slijedi nadomještanje volumena kristaloidima i/ili koloidima te sprječavanje nastanka hipotermije. Sljedeći korak u zbrinjavanju pacijenta koji masivno krvari je transfuzija krvnih derivata (22).

Najčešće korišten krvni pripravak jest koncentrat eritrocita. Upravo zbog toga što sprječava nastanak hipoksije i poboljšava djelovanje trombocita i samim time hemostazu, koncentrat eritrocita trebao bi se davati bez odgađanja i često u brznoj infuziji. Transfuzija eritrocita potrebna je u situacijama kada je postojeći gubitak cirkulirajućeg volumena oko 30-40%, što kod muškarca od 70kg iznosi 1.5L, dok je gubitak volumena veći od 40% indikacija za hitnu transfuziju i smatra se životno ugrožavajućim stanjem (29). Ciljne vrijednosti hemoglobina prilikom terapije eritrocitima još uvijek nisu određene, iako postoje radovi koji idu u korist toga da vrijednosti hemoglobina iznose 70-90 g/L (30,31). Brzina transfuzije ovisit će o brzini gubitka krvi a trebala bi biti dovoljna da održava vrijednosti hemoglobina na razini

dovoljnoj za odgovarajuću oksigenaciju tkiva. Svakom pacijentu potrebno je uzeti uzorke krvi prije same transfuzije i poslati ih na odgovarajuću analizu. U hitnim situacijama, nakon uzimanja uzoraka, daje se pripravak eritrocita krvne grupe O negativna. Nakon određivanja pacijentove krvne grupe, primjenjuju se pripravci iste. Izrazito je bitno da laboratorij ima u pripremi zalihu koncentrata eritrocita krvne grupe O neg(-) i da se nakon primjene tih pripravaka odmah obavijesti banka krvi kako bi se potrošeni pripravci nadoknadili. Isto tako, ženama generativne dobi, nepoznate krvne grupe, trebali bi se davati pripravci RhD negativnog faktora kako bi se spriječila moguća senzibilizacija. To, osim za eritrocite, vrijedi i za sve ostale krvne derivate (32).

Uz koncentrate eritrocita često se daje svježe smrznuta plazma i rjeđe koncentrat trombocita. Prvi koji su predložili da se ti pripravci daju u omjeru 1:1:1 bili su liječnici američke vojske 2007. godine. Objašnjenje je bilo kako ovakav omjer derivata najviše oponaša učinke pune krvi. Retrospektivna studija koja je prva započela ovakvu primjenu derivata, analizirala je skupinu pacijenata koji su primili masivnu transfuziju u američkoj vojnoj bolnici. Rezultati su pokazali smanjenje mortaliteta sa 66% na 19% kada se omjer eritrociti:plazma smanjio sa 8:1 na 2:1 (33). Kako se vojna trauma razlikuje od civilne traume prema populaciji koja podliježe traumi, samoj prirodi traume (normalno je da se kod vojnika češće viđaju penetrantne rane, dok su kod civila češće tupe ozljede), te dostupnim metodama liječenja, tako se ni ova studija nije mogla primijeniti na širu populaciju. Zbog toga je, godinu dana kasnije, objavljena retrospektivna civilna studija koja je također pokazala bolje preživljenje u skupini koja je imala veći omjer plazme i trombocita (eritrociti:plazma <2:1) (34). Glavni problem s ovim studijama, ali i ostalim studijama koje se bave omjerima krvnih derivata, je odstupanje preživljenja (engl. survival bias) a glavni razlog tomu je što su sve retrospektivne. Odstupanje preživljenja u ovom slučaju znači da pacijenti koji su preživjeli imaju veće šanse primiti više plazme i trombocita u omjeru na eritrocite samo zato što su živjeli dovoljno dugo da bi ih primili. Upravo zbog tog odstupanja fiksni omjer nadoknade derivata ne postoji u nekim smjernicama kao službena preporuka. Kanadski nacionalni odbor za krv i krvne derivate je upravo zbog retrospektivne prirode studija i odstupanja preživljenja zaključio kako sadašnji dokazi koji govore u prilog omjeru 1:1:1 nisu dovoljni kako bi

ušli u standardne postupke u Kanadi (35). PROMMTT studija koja proučava korelaciju između mortaliteta i omjera derivata prilikom transfuzije kod traumatskih pacijenata je opservacijska prospektivna studija. Rezultati te studije pokazali su kako je unutar 6h od prijema, kada se dogodilo otprilike 81% smrtnih ishoda, kohortna skupina koja je primala veći udio plazme i trombocita imala manji mortalitet (36). Najnovija prospektivna studija, PROPPR, zabilježila je kako nema razlike u preživljenju između skupina koje su primale omjer plazma:trombociti:eritrociti 1:1:1 u odnosu na skupinu koja je primala u omjeru 1:1:2. U kasnijim analizama zabilježeno je kako su pacijenti u skupini 1:1:1 imali manje smrtnih ishoda od iskrvarenja unutar 24h i brže nastupanje hemostaze (37).

Uloga plazme u terapiji masivnog krvarenja je sprječavanje koagulopatije i daljnjeg krvarenja. Kao što smo naveli, ona je dio inicijalne terapije u omjeru plazma:eritrociti 1:1 ili 1:2. Kao što se kod eritrocita u hitnim situacijama daje grupa O, tako se i u slučaju plazme inicijalno daje grupa AB. Kako samo 4% populacije ima krvnu grupu AB, umjesto nje se u hitnom prijemu može dati plazma grupe A. Pacijenti koji su zbog ograničenih zaliha dobili produkte plazme grupe A nisu imali veći mortalitet niti povišenu incidenciju komplikacija, poput hemolitičke reakcije (38). Ono što je također bitno kada se daje plazma, jest da se ona, ako je moguće, otopi prije same primjene jer se tako sprječava daljnja hipotermija pacijenta te je dokazano kako primjena otopljene plazme smanjuje sveukupnu potrebu za transfuzijom i mortalitet (39).

Kada je krvarenje stavljeno pod kontrolu, trebali bi se učiniti testovi koagulacije i prema njima odrediti količina plazme potrebne za transfuziju. Testovi koje možemo raditi su tradicionalni laboratorijski testovi te tromboelastografija i rotacijska tromboelastometrija. Tradicionalni laboratorijski testovi uključuju: hemoglobin, broj trombocita, protrombinsko vrijeme/INR, fibrinogen, ionizirani Ca^{2+} , pH i elektrolite. Ako se naprave s dovoljnim vremenskim razmakom koji im omogućuje da točno prate kliničku sliku pacijenta, mogu služiti kao koristan dodatak kliničkoj procjeni krvarenja kod osoba koje primaju masivnu transfuziju (40). Tromboelastografija (TEG™) i rotacijska tromboelastometrija (ROTEM™) su testovi koagulacije koji omogućuju uvid u viskoelastična svojstva ugruška, poput njegove čvrstoće i fibrinolizu koji se ne mogu pratiti tradicionalnim laboratorijskim testovima (41). U

zadnjem Cochraine pregledu literature ustanovljeno je kako nema dovoljno dokaza u korist toga da praćenje TEG™ ili ROTEM™ testovima prilikom masivnih transfuzija smanjuje morbiditet i mortalitet kod pacijenata (42). Potrebno je pažljivo pratiti davanje transfuzije i opravdanost davanja plazme kako ne bi došlo do prenapunjenosti cirkulatornog sustava, alergijskih reakcija ili TRALI. Ako imamo blago odstupanje testova koagulacije od normale, davanje jedne doze plazme imat će malo ili neće uopće imati učinka a izložiti će pacijenta mogućim štetnim učincima plazme (43). Ako vrijednosti fibrinogena padnu ispod 1.5g/L onda je u tom slučaju indicirana transfuzija krioprecipitata. U Velikoj Britaniji, standardna doza koja se primjenjuje podiže fibrinogen za 1g/L (44). Transfuzija trombocita daje se kod odraslih u jednoj dozi i to samo kada broj trombocita padne ispod vrijednosti od $50 \times 10^9/L$ (45).

3.4. Farmakološki pripravci u terapiji masivnog krvarenja

3.4.1. Traneksamična kiselina

Traneksamična kiselina (TXA) je antifibrinolitik što znači da inhibira aktivaciju plazminogena u plazmin. Lijek se pokazao izrazito uspješnim u terapiji masivnog krvarenja, ali i nekih drugih stanja povezanim sa krvarenjima. Nalazi se na popisu esencijalnih lijekova koji je objavila Svjetska zdravstvena organizacija (46). Velika randomizirana kontrolna studija CRASH-2 ispitala je učinak traneksamične kiseline u odnosu na placebo u terapiji osoba koje su bile pod rizikom od značajnog krvarenja nakon traume. U toj studiji dokazano je da je upotreba traneksamične kiseline u pacijenata smanjila mortalitet unutar 4 tjedana od ozljede za 9%, a mortalitet od krvarenja za čak trećinu kada je bila primijenjena unutar prva 3h od prijema. Također nisu dokazani nikakvi štetni učinci upotrebe lijeka te nije bilo povećane incidencije tromboze (47). U daljnjoj analizi podataka dobiveni rezultati pokazali su da je veća korist od lijeka što se on ranije primjeni u terapiji te je ukazano na moguće štetne učinke ako se lijek primjeni nakon što su prošla 3h od ozljeđivanja (48). Danas se traneksamična kiselina upotrebljava kao lijek u ranom zbrinjavanju krvarenja.

3.4.2. Rekombinantni aktivirani faktor VII

Rekombinantni aktivirani faktor VII (rFVIIa) je lijek koji se najčešće koristi u terapiji hemofilije A i B, nasljednog nedostatka faktora VII te nekih drugih bolesti krvarenja. Često se koristi bez službenog odobrenja u terapiji masivnog krvarenja. U nedavnoj Cochrane metaanalizi rezultati su pokazali blago smanjenje ukupnog gubitka krvi i potrošnje koncentrata eritrocita u pacijenata kod kojih se primijenio rFVIIa, ali to smanjenje nije bilo značajno (smanjenje potrošnje iznosilo je manje od jedne doze koncentrata eritrocita) (49). Osim što niti jedna od studija nije do sada dokazala učinak rFVIIa na mortalitet, otkriveno je kako prilikom njegove upotrebe može doći do povećane incidencije arterijskih tromboembolija, posebice kod osoba starije dobi (50) stoga se njegova upotreba u terapiji masivnih krvarenja ne preporučuje.

3.4.3. Koncentrati protrombinskog kompleksa

Koncentrati protrombinskog kompleksa (engl. prothrombin complex concentrate, PCC) su koncentrati vitamin K ovisnih faktora zgrušavanja krvi. Koncentrat može sadržavati tri faktora (najčešće II, IX, X) ili četiri faktora (II, IX, X i VII), što se danas više preferira. Ukupna koncentracija faktora zgrušavanja, u oba pripravka, je 25 puta veća nego u plazmi (51). Kako bi se spriječila aktivacija faktora, većina PCC sadržava heparin i prirodne inhibitore koagulacije protein S i protein C (52). Glavna indikacija za upotrebu jest hitna reverzija oralnih antikoagulanasa ovisnih o vitaminu K i tada se daje zajedno s njim. Doza ovisi o razini INR i tjelesnoj težini pacijenta (51). Još uvijek ne postoji niti jedna prospektivna randomizirana studija koja bi ispitala učinak PCC kod pacijenata s masivnim krvarenjem te se stoga ne preporučuje njegovo korištenje u terapiji. Također, uočeno je kako postoji rizik od nastanka tromboembolije prilikom upotrebe PCC, stoga se trombopofilaksa preporučuje kod svih pacijenata koji su ga primili, odmah nakon uspostave kontrole krvarenja (53, 54).

3.4.4. Koncentrat fibrinogena

Fibrinogen je glikoprotein plazme koji se sintetizira u jetri. Konverziju fibrinogena u fibrin katalizira trombin i to je jedan od najvažnijih koraka u stvaranju i stabilizaciji krvnog ugruška. Glavna indikacija za primjenu koncentrata fibrinogena jest zaustavljanje epizoda krvarenja kod pacijenata s urođenom hipofibrinogenemijom ili afibrinogenemijom. Kada je u pitanju terapija stečene hipofibrinogenemije, koja se često povezuje s velikim kirurškim zahvatima, traumom, masivnom transfuzijom i drugim stanjima, njegova uloga još nije dovoljno istraжена. U nekoliko manjih prospektivnih studija pronađeno je kako koncentrat fibrinogena smanjuje perioperativno krvarenje i potrebu za transfuzijom (55,56). Kod pacijenata s politraumom (ISS-score ≥ 15) upotreba koncentrata fibrinogena u kombinaciji s PCC dovela je do smanjenja potrebe za transfuzijom i smanjenja smrtnosti u odnosu na grupu pacijenata koji su primili i ostale krvne pripravke (57). Unatoč ovim studijama, većina smjernica ipak ne preporučuje uvođenje koncentrata fibrinogena kao standardnu terapiju masivnog krvarenja te se i dalje čekaju nova saznanja na tom području.

4. Komplikacije masivne transfuzije

Prilikom masivne transfuzije, osim komplikacija koje se javljaju kod davanja drugih oblika transfuzije, pojavljuju se i komplikacije karakteristične samo za nju. One se uglavnom javljaju zbog korištenja velikog broja krvnih derivata i ostalih pripravaka kao i zbog brzine kojom se transfuzija primjenjuje, starosti krvnih pripravaka, ali i samog stanja pacijenta (58). Glavne tri komplikacije, takozvani „smrtonosni trijas“ kojeg čine koagulopatija, acidoza i hipotermija, međusobno se potenciraju i potiču daljnje krvarenje te tako nastaje začarani krug koji za pacijenta može završiti smrtonosno (59).

4.1. Hipotermija

Hipotermija, kao što je već navedeno u tekstu, može nastati zbog promjene centralne autoregulacije, šoka i gubitka topline kroz otvorene rane, ali jedan od najčešćih uzroka jest infuzija hladnih pripravaka, u većim količinama i bez prethodnog zagrijavanja, pacijentu kojem se nadomješta gubitak krvi te je tada gubitak topline proporcionalan volumenu infundirane tekućine (60). Studija koja je proučavala učinak hipotermije na preživljenje kod odraslih pacijenata s politraumom i ISS-score ≥ 25 pokazala je da smrtnost iznosi 7% pri temperaturi od $\geq 34^{\circ}\text{C}$, ali 40% pri temperaturi $< 34^{\circ}\text{C}$, 69% na $< 33^{\circ}\text{C}$ i 100% ako je temperatura pala ispod 32°C . Isto tako smrtnost u različitim podskupinama pacijenata (oni koji imaju ISS > 25 , koji su primili masivnu transfuziju, pacijenti u šoku) je bila značajno veća kod onih koji su bili pothlađeni u odnosu na one koji su imali normalnu tjelesnu temperaturu (61). U retrospektivnoj studiji prilikom koje je analizirano 38 520 pacijenata zaprimljenih u trauma centre diljem Pennsylvanije pronađen je trostruko veći rizik od smrti kod onih koji su pri prijemu bili hipotermni (1921 osoba, ukupno 5%) u odnosu na one koji nisu. Hipotermija se definirala kao temperatura $\leq 35^{\circ}\text{C}$, a multivarijatnom analizom isključeni su čimbenici zabune poput dobi, težine ozljede, mehanizma ozljede, sistoličkog krvnog tlaka pri prijemu i načina mjerenja tjelesne temperature (62). Hipotermija ima brojne učinke na organizam, među kojima su najbitniji (58):

- smanjen metabolizam citrata i smanjen metabolizam u jetri
- smanjen klirens lijekova

- smanjena sinteza proteina akutne faze i stvaranje faktora zgrušavanja

Značajan je učinak na proces zgrušavanja krvi i nastanak koagulopatije. Na temperaturama od 37°C do 33°C poremećaji u hemostazi primarno su uzrokovani poremećajima agregacije i adhezije trombocita, dok se na temperaturi ispod 33°C javljaju poremećaji aktivnosti faktora zgrušavanja kao dodatan čimbenik koji sprječava koagulaciju (63). Hipotermija na trombocitima dovodi do značajnih promjena u njihovoj strukturi te sprječava njihovu aktivaciju i adheziju tako što inhibira interakciju između von Willebrandovog faktora i GPIb-IX-V kompleksa na površini trombocita (64). Aktivnost faktora zgrušavanja smanjuje se sa svakim stupnjem temperature za 10% (65), a posljedice postaju vidljive kada temperatura padne ispod 33°C (66). Izbjegavanje hipotermije kod pacijenata koji primaju masivnu transfuziju može se postići zagrijavanjem krvnih pripravaka i ostalih tekućina koje se koriste u nadoknadi izgubljenog volumena pomoću posebnih grijača (67), korištenjem zagrijanih plinova za ventilaciju, ugrijavanjem pacijenata pomoću grijaćih deka i lampi te povišenjem temperature u prostoriji u kojoj se pacijent nalazi (58).

4.2. Acidoza

Acidoza je druga značajna komplikacija masivne transfuzije koja se često može pojaviti. Iako se acidoza prije smatrala posljedicom davanja starijih pripravaka, danas se zna da je primarni uzrok hipoperfuzija tkiva, stanična hipoksija te prelazak aerobnog na anaerobni metabolizam i kao posljedica toga nastanak laktacidoze (58). Stariji pripravci, iako ne uzrokuju acidozu, mogu ju potencirati (68). U njima dolazi do promjena zbog duljeg skladištenja koje uključuju pad pH samog pripravka zbog porasta koncentracije laktata i piruvata kao i hiperkalemiju, smanjene koncentracije 2,3-bisfosfoglicerata, porasta koncentracije natrija u stanicama i supernatantu, povećane koncentracije amonijaka te hemoglobina u plazmi (69). Zbog citrata, koji je jedna od sastavnica smjese antikoagulansa, je pH svježih pripravaka koncentrata eritrocita 7. Stoga, ako se eritrociti čuvaju dulje od 21-35 dana, dolazi do pada pH na vrijednosti od 6.6 do 6.8 što je povezano i s porastom koncentracije CO₂ u samom pripravku (70). Citrat se u jetri metabolizira u hidrogenkarbonate te nije neuobičajeno da se kod pacijenata koji primaju masivnu transfuziju razvije metabolička alkalozna (58).

Prilikom produljene acidoze ili njenog pogoršanja može doći do značajnih promjena u samom procesu zgrušavanja. Aktivnost faktora zgrušavanja ovisi o vrijednosti pH te se pogoršava pojavom acidemije. Pad pH sa 7.4 na 7.0 smanjuje aktivnost faktora VIIa za više od 90%, kompleksa faktor VIIa/tkivni faktor za 55% te kompleksa faktor Xa/faktor Va za 70% (70). Također, stvaranje trombina je značajno inhibirano u acidozi (72). Upravo zbog utjecaja na hemostazu i pogoršanja koagulopatije, ispravljanje i održavanje pH na razinama ≥ 7.2 je preporučljivo, posebice kod primjene starijih pripravaka (63). Pacijent koji zahtjeva masivnu transfuziju a uz to ima i zatajenje jetre, može razviti ozbiljnu metaboličku acidozu koja se puno teže ispravlja upravo zbog nemogućnosti metaboliziranja laktata i piruvata te nemogućnosti pretvorbe citrata u hidrogenkarbonat. Oštećena jetra može i stvarati laktat te tako pojačavati acidozu (73).

Ispravljanje acidoze može se postići primjenom natrijevog hidrogenkarbonata (NaHCO_3) ili trishidroksimetilaminometana (THAM) (74). Postoje studije koje smatraju kako upotreba NaHCO_3 dovodi do inhibicije konverzije fibrinogena u fibrin (75). Prilikom testiranja djelotvornosti hidrogenkarbonata u ispravljanju acidoze na modelu životinja, uspješno se povisila vrijednost pH, ali nije došlo do smanjenja koncentracije fibrinogena ili do poboljšanja u stvaranju trombina (76). Kod testiranja djelotvornosti THAM na modelu životinja, pH vrijednosti su se ispravile, nije zabilježen učinak na fibrinogen, ali je stvaranje trombina bilo kao i prije acidoze (77).

4.3. Koagulopatija

Oštećenje hemostaze kod pacijenata često je uzrokovano kombinacijom razrjeđenja krvi i potrošnje faktora koagulacije i hiperfibrinolize. Potrošnu koagulopatiju uzrokuje masivno krvarenje te ona nastaje kao posljedica traume i oštećenja tkiva, dok dilucijsku koagulopatiju uzrokuje primjena velikih količina infuzijskih otopina (20) te transfuzija koncentrata eritrocita bez ostalih pripravaka ili u znatno većim količinama u odnosu na druge pripravke (58).

Kao prva opcija za nadoknadu volumena kod osobe koja krvari uvijek se koriste kristaloidi ili koloidi. Danas još uvijek nema dovoljno dokaza koji bi išli u korist jednog od tih pripravaka. Kristaloidi upravo zbog učinka razrjeđenja utječu na proces zgrušavanja krvi. Osnovna nuspojava njihove primjene jest pojava edema i snižena

viskoznost krvi što utječe na mikrocirkulaciju. Kod primjene velikih količina fiziološke otopine može doći do pojave dilucijske acidoze te poremećaja stvaranja trombina i polimerizacije fibrina (78). Prilikom upotrebe koloidnih pripravaka, ako je u pitanju želatina, nije potrebno odrediti graničnu vrijednost otopine, iako se i kod nje javlja razrjeđenje i poremećaj polimerizacije fibrina (79). Ako se daje hidroksietil škrob (HES) tu je potreban veći oprez i određivanje granične doze zbog zabilježenog povećanog rizika od krvarenja (80). HES također uzrokuje poremećaj trombocita, blokadu receptora za fibrinogen, von Willebrand tip 1 sindrom i poremećaj polimerizacije fibrina koji je veći nego kod uporabe kristaloida ili želatine (81,82).

Razrjeđenje koje nastaje kao posljedica infuzije krvnih derivata javlja se zbog slabije sposobnost transfuzije da održi normalne koncentracije eritrocita, trombocita i faktora koagulacije s napredovanjem krvarenja (83). To se događa zbog toga što prilikom proizvodnje derivata iz pune krvi donora dolazi do gubitka trombocita i razrjeđenja svih komponenti antikoagulansima te ponovno spajanje tih derivata ne daje proizvod jednak punoj krvi. Razrjeđenje je neizbježno čak i ako se derivati daju u omjeru 1:1:1 jer je u tom slučaju srednja vrijednost hematokrita 29%, srednja vrijednost trombocita oko 5.5×10^9 u 680mL i srednja vrijednost aktivnosti faktora koagulacije 62% normalne vrijednosti dok su vrijednosti pune krvi 38-50% za hematokrit, $150-400 \times 10^9/L$ za srednju vrijednost trombocita i 100% aktivnost faktora zgrušavanja (58).

Terapija koagulopatije je iznimno kompleksna i ovisi o kliničkom stanju pacijenta i laboratorijskim nalazima. Preporučljivo je, zbog čvrstih dokaza o povoljnom učinku na preživljenje, u prva tri sata od prijema primijeniti traneksamičnu kiselinu, kako bi se inhibirala započeta fibrinoliza, u dozi od 1g/10min iv. a nakon toga 1g/8h iv. ili davanje većih udarnih doza do 25mg/kg s ili bez naknadnom kontinuiranom infuzijom (35). Koncentrat trombocita može se dati ako su oni izrazito niski te se mogu davati i koncentрати faktora koagulacije (78). Svježe smrznuta plazma i danas je jedan od standarda u terapiji poremećaja koagulacije povezanih s transfuzijom iako postoje određene kontroverze po pitanju njene primjene. Upotreba plazme dovodi do povećanja volumena, a količine od 10-15ml/kgTT nisu dovoljne kako bi se povisila koncentracija faktora zgrušavanja (84). Zbog toga je potrebno davati velike količine plazme, više od 30ml/kgTT, kako bi dobili kliničko značajno

povišenje koncentracije faktora zgrušavanja. Kod pacijenata koji su razvili koagulopatiju, ali su normovolemični zbog transfuzije, davanje tolikih količina plazme može dovesti do transfuzijom uzrokovanog preopterećenja cirkulacije (engl. Transfusion-associated circulatory overload, TACO) (78). Osim volumnog opterećenja, prilikom davanja većih količina plazme može doći do pojave TRALI koja se definira kao akutna ozljeda pluća koja se pojavila unutar 6 sati od transfuzije, a isključena je povezanost s faktorima rizika za ostale akutne ozljede pluća ili akutni respiratorni distress sindrom (engl. acute respiratory distress syndrome, ARDS) (85). TRALI nastaje zbog povećane propusnosti kapilara, a TACO je hidrostatski plućni edem koji nastaje zbog povećanog tlaka u žilama. Ponekad može biti vrlo teško razlikovati ova dva stanja, ali testovi kojima se dokazuje dijastolička disfunkcija srca mogu biti od koristi (86). Velike količine plazme mogu dovesti i do preopterećenja citratom i njegovog toksičnog djelovanja, a osim toga potrebno je oko 35-45min da bi se naručena plazma uopće mogla upotrijebiti te se stoga ona često daje prekasno (78).

4.4. Poremećaji elektrolita

Najznačajniji poremećaji elektrolita nastaju prilikom primjene starijih krvnih pripravaka kao posljedica skladišnih promjena. Tako se može razviti hiperkalemija, posebice ako se transfuzija daje u brznoj infuziji $>100-150\text{ml/min}$. Terapija se sastoji od intravenske primjene Ca^{2+} glukonata, inzulina, NaHCO_3 i beta-agonista. Osim hiperkalemije, često se razvijaju i hipokalcemija i hipomagneziemija kao posljedica toksičnosti citrata. Naime, citrat na sebe veže kalcij te tako sprječava zgrušavanje krvnih derivata. Svaka doza koncentrata eritrocita sadrži približno 3g citrata. Zdrava jetra može metabolizirati 3g citrata svakih 5 minuta (87). Ako se prilikom transfuzije daje više od jedne doze svakih 5 minuta ili ako je jetrena funkcija oštećena zbog hipotermije ili postojeće bolesti, može se razviti hipokalcemija zbog toksičnog učinka nemetaboliziranog citrata (88). Terapija hipokalcemije je intravenska primjena kalcija. Niske vrijednosti magnezija mogu nastati zbog infuzije velikih količina tekućina siromašnih magnezijem, ali i zbog vezivanja magnezija na citrat (89). Terapija hipomagneziemije jest intravenska primjena magnezija.

Zbog brojnih komplikacija povezanih s primjenom starijih krvnih pripravaka, postavilo se pitanje utjecaja transfuzije istih na smrtni ishod kod pacijenata. Tako je 2011. godine učinjena metaanaliza dvadeset i jedne studije koje su se bavile tom temom te je zaključeno kako je primjena starijih krvnih pripravaka povezana sa značajnim rizikom od smrtnog ishoda (OR, 1.6; 95% CI, 1.07-1.24) (90). Glavni problem s ovom metaanalizom jest upravo činjenica da su sva ta istraživanja retrospektivna stoga je nedavno objavljena randomizirana opservacijska studija u kojoj se pacijentima koji su odlazili na opsežne srčane operacije davala transfuzija eritrocitnih pripravaka starosti do 10 dana ili transfuzija eritrocitnih pripravaka starijih od 21 dan te se pratilo pacijente hoće li oni razviti sindrom višestrukog zatajenja organa (engl. multiple organ dysfunction syndrome, MODS). Rezultati ove RECESS studije pokazali su kako nema razlike u riziku od nastajanja MODSa između pacijenata kojima su transfundirani svježi eritrociti u odnosu na one kojima nisu (91). Lacroix i sur. su u multicentričnoj i randomiziranoj studiji proučavali učinak transfuzije starijih pripravaka kod pacijenata u kritičnom stanju. Jedna skupina pacijenata dobila je transfuziju eritrocita ne stariju od 8 dana, dok su drugi primili pripravke koji su u to vrijeme bili najstariji u banci krvi a da su odgovarali krvnom grupom pacijentu. Rezultati ove ABLE studije pokazali su kako ni ovdje transfuzija svježijih pripravaka nije značajno smanjila smrtnost unutar 90 dana od prijema u odnosu na transfuziju starijih pripravaka (92).

5. Zaključak

Kako su trauma i ozljede i dalje vodeći uzrok smrti mladih osoba, u Hrvatskoj i u svijetu, bitno je znati kako liječiti nekoga tko masivno krvari. Da bi liječenje bilo što brže i uspješnije te da bi se smanjilo vrijeme od početka krvarenja do primjene krvnih derivata, mnoge smjernice preporučuju korištenje protokola za masivnu transfuziju. Bitno je uzeti uzorke krvi pacijenta prije primjene samih derivata, posebice u slučajevima nepoznate krvne grupe. Ako je pacijent stigao u bolnicu unutar tri sata od ozljede, preporučuje se odmah primijeniti traneksamičnu kiselinu kako bi se inhibirala fibrinoliza. Potom se primjenjuju koncentrat eritrocita i krvna plazma u omjeru 1:1, a ako se daju i trombociti, onda je omjer 1:1:1. Kod pacijenata s nepoznatom krvnom grupom inicijalno se, do dolaska nalaza, daju pripravci eritrocita krvne grupe O i plazme grupe AB ili A. Kada je krvarenje stavljeno pod kontrolu, trebali bi se učiniti testovi koagulacije i prema njima odrediti količina plazme potrebne za transfuziju. Testovi koji se mogu raditi su tradicionalni laboratorijski testovi te za klinička istraživanja TEG i ROTEM. Ako su trombociti $<50 \times 10^9/L$, daje se doza njihovog koncentrata. Kod fibrinogena $<1.5g/L$ preporučljivo je primijeniti krioprecipitat (93). Iznimno je bitno kontinuirano praćenje pacijenta i laboratorijskih nalaza kako bi se spriječile moguće komplikacije. Najčešće komplikacije povezane s masivnom transfuzijom su dilucijska i potrošna koagulopatija, hipotermija i acidoza, a često se javljaju i poremećaji elektrolita ako se daju stariji krvni pripravci. Komplikacije se međusobno potenciraju te mogu uzrokovati smrt pacijenta. Preporučljivo je prevenirati gubitak topline preko tjelesnih površina, ali i zagrijavati pripravke koji se infundiraju. Pratiti pH krvi i sprječavati razvoj acidoze ili alkaloze, a u slučaju nezaustavljive dilucijske koagulopatije primijeniti plazmu, trombocite i koncentrate faktora zgrušavanja krvi. Smjernice za masivnu transfuziju i nadoknadu derivata još se uvijek nadograđuju i mijenjaju, ovisno o objavljivanju novih studija i spoznaja o masivnom krvarenju, patofiziologiji koagulopatija, samom učinku krvnih derivata i omjeru u kojima se primjenjuju te komplikacijama koje također imaju značajan utjecaj na završni ishod liječenja (94).

Zahvale

Zahvaljujem doc.dr.sc. Danieli Bandić Pavlović na povjerenju, stručnom vodstvu, savjetima i pomoći pri izradi ovog diplomskog rada.

Zahvaljujem mami i tati koji su uz mene bili od prve sekunde mog života, pa tako i kroz ovih šest godina studiranja te sa mnom prolazili kroz svaki predmet, ispit, usmeno odgovaranje i na kraju ovaj diplomski rad. I posebno bratu i ljubimcima koji su bili glas razuma onda kada ja to nisam bila.

I na samom kraju hvala svim mojim prijateljima koji su sa mnom prošli kroz sve radosne i tužne trenutke, nebrojene teorije zavjera i omogućili mi da studiranje ne bude samo učenje nego jedno divno razdoblje mog života koje će ostati u lijepom sjećanju.

Literatura

1. Mollison PL, Engelfriet CP, Contreras M. Transfusion in Oligaemia. U: Blood Transfusion in Clinical Medicine. Oxford: Blackwell Science; 1997. Str. 47
2. Fakhry SM, Sheldon GF. Massive transfusion in the surgical patient. U: Jeffries LC, Brecher ME ed. Massive Transfusion. Bethesda, Maryland: American Association of Blood Banks; 1994.
3. Hess JR. Massive blood transfusion. U: UpToDate ur. UpToDate [Internet]. Waltham, MA: UpToDate; 2015 [pristupljeno 17.05.2016.] Dostupno na: <http://www.uptodate.com/contents/massive-blood-transfusion>
4. Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Ozljede u Republici Hrvatskoj 2014. Brkić Miloš I. [Internet] Zagreb: Hrvatski zavod za javno zdravstvo; 2014. [pristupljeno 17.05.2016.]. Dostupno na: <http://www.hzjz.hr/wp-content/uploads/2013/11/Ozljede-u-RH.pdf>
5. Mesarić J. Transfuzijsko liječenje- prvi dio. Medicinar. 2010; 51(1):27-29
6. Norfolk D. Handbook of transfusion medicine. 5. izd. London: TSO, c2013. Slika 3.1., Production of blood components and blood derivatives; str. 19
7. Clarke G., Chargé S. Clinical Guide To Transfusion Medicine [Internet]. Ottawa: Canadian Blood Services, 2011. [ažurirano 03/2013.; pristupljeno 15.05.2016.]. Dostupno na: http://www.transfusionmedicine.ca/sites/transfusionmedicine/files/articles/CGTChapter2_MAR2013_FINAL.pdf
8. Mesarić J. Transfuzijsko liječenje- drugi dio. Medicinar. 2010; 51(2):20-21
9. Optimal Blood Use [Internet]. EU. [ažurirano 17.2.2013.; pristupljeno 15.05.2016.]. Dostupno na: <http://www.optimalblooduse.eu/content/62-blood-component-label>
10. Spinella PC, Perkins JG, Grathwohl KW, Beekly AC, Holcomb JB. Warm fresh whole blood is independently associated with improved survival for patients with combat-related traumatic injuries. J Trauma. 2009; 66:S69-76

11. Chandler MH, Roberts M, Sawyer M, Myers G. The US Military experience with fresh whole blood during the conflicts in Iraq and Afghanistan. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth.* 2012; 16:153-159
12. Norfolk D. Providing safe blood. U: Norfolk D, ur. *Handbook of transfusion medicine.* 5. izd. London: TSO; 2013. Str. 13-26
13. Hess J. Conventional blood banking and blood component storage regulation: opportunities for improvement. *Blood Transfus.* 2010; 8 Suppl 3:s9-s15
14. Arya RC, Wander GS, Gupta P. Blood component therapy: which, when and how much. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol.* 2011; 27(2):278-284
15. Callum JL, Pinkerton PH, Karbuti K, Pendergast JH, Robitaille N, Tinmouth AT i sur. Components. U: *Bloody easy 3 : blood transfusions, blood alternatives and transfusion reactions: a guide to transfusion medicine.* 3 izd. Ontario Regional Blood Coordinating Network. 2011. Str. 28-29
16. O'Shaughnessy DF., Atterbury C, Bolton Maggs P, Murphy M, Thomas D, Yates S, Williamson L.M; British Committee for Standards in Haematology, Blood Transfusion Task Force. Guidelines for the use of fresh-frozen plasma, cryoprecipitate and cryosupernatant. *Br J Haematol.* 2004; 126(1):11-28
17. Frith D, Goslings JC, Gaarder C, Maegele M, Cohen MJ, Allard S i sur. Definition and drivers of acute traumatic coagulopathy: clinical and experimental investigations. *J Thromb Haemost.* 2010; 8:1919-1925
18. MacLeod JB, Lynn M, McKenney MG, Cohn SM, Murtha M: Early coagulopathy predicts mortality in trauma. *J Trauma.* 2003, 55:39-44
19. Brohi K, Singh J, Heron M, Coats T: Acute traumatic coagulopathy. *J Trauma.* 2003, 54:1127-1130
20. Bolliger D, Gorlinger K, Tanaka KA. Pathophysiology and treatment of coagulopathy in massive hemorrhage and hemodilution. *Anesthesiology.* 2010; 113:1205-1219
21. Hess JR, Brohi K, Dutton RP, Hauser CJ, Holcomb JB, Kluger Y, Mackway-Jones K, Parr MJ, Rizoli SB, Yukioka T, Hoyt DB, Bouillon B: The

coagulopathy of trauma: a review of mechanisms. J Trauma. 2008; 65:748-754

22. Stainsby D., MacLennan S., Thomas D., Isaac J., Hamilton PJ. Guidelines on the management of massive blood loss. Br J Haematol. 2006; 135:634-641
23. Yucel N, Lefering R, Maegele M, Vorweg M, Tjardes T, Ruchholtz S. i sur. Trauma Associated Severe Hemorrhage (TASH)- score: probability of mass transfusion as surrogate for life threatening hemorrhage after multiple trauma. J Trauma. 2006; 60:1228-1236
24. Nunez TC, Vaskresensky IV, Dossett LA, Shinall R, Dutton WD, Cotton BA. Early prediction of massive transfusion in trauma: simple as ABC (assessment of blood consumption)? J Trauma. 2009; 66:346-352
25. McLaughlin DF, Niles SE, Salinas J, et al. A predictive model for massive transfusion in combat casualty patients. J Trauma. 2008; 64:S57–S63; discussion S63
26. Nunez TC, Young PP, Holcomb JB, Cotton BA. Creation, Implementation and Maturation of a Massive Transfusion Protocol for the Exsanguinating Trauma Patient. J Trauma. 2010; 68(6):1498-1505
27. Brockamp T, Nienaber U, Mutschler M, Wafaisade A, Peiniger S, Lefering R i sur. Predicting on-going hemorrhage and transfusion requirement after severe trauma: a validation of six scoring systems and algorithms on the TraumaRegister DGU®. Crit Care. 2012; 16:R129
28. Cotton BA, Au BK, Nunez TC, Gunter OL, Ronertson AM, Young PP. Predefined massive transfusion protocols are associated with a reduction in organ failure and postinjury complications. J Trauma. 2009; 66:41
29. Murphy MF, Wallington TB, Kelsey P, Boulton F, Bruce M, Cohen H i sur. British Committee for Standards in Haematology, Blood Transfusion Task Force. Br J Haematol. 2001; 113:24-31
30. Hebert PC, Wells G, Blajchman MA, Marshall J, Martin C, Pagliarello G i sur. A multicenter, randomized, controlled clinical trial of transfusion requirements

- in critical care. Transfusion Requirements in Critical Care Investigators, Canadian Critical Care Trials Group. N Engl J Med. 1999; 340:409-417
31. McIntyre L, Hebert PC, Wells G, Fergusson D, Marshall J, Yetisir E i sur. Is a restrictive transfusion strategy safe for resuscitated and critically ill trauma patients? J Trauma. 2004; 57:563-568, diskusija 568
 32. Harris AM, Atterbury CLI, Chaffe B, Elliott C, Hawkins T, Hennem SJ i sur. Guideline on the Administration of Blood Components [Internet]. British Committee for Standards in Haematology [pristupljeno 22. 05.2016.].
Dostupno na:
http://www.bcsghguidelines.com/documents/Admin_blood_components_bcsgh_05012010.pdf
 33. Borgman MA, Spinella PC, Perkins JG, Grathwohl KW, Repine T, Beekley AC i sur. The ratio of blood products transfused affects mortality in patients receiving massive transfusions at a combat support hospital. J Trauma. 2007; 63:805–813
 34. Holcomb JB, Wade CE, Michalek JE, Chisholm GB, Zarzabal LA, Schreiber MA i sur. Increased plasma and platelet to red blood cell ratios improves outcome in 466 massively transfused civilian trauma patients. Ann Surg. 2008; 248: 447–458
 35. Dzik WH, Blajchman MA, Fergusson D, Hameed M, Henry B, Kirkpatrick AW i sur. Clinical review: Canadian National Advisory Committee on Blood and Blood Products – Massive Transfusion Consensus Conference 2011: report of the panel. Critical Care. 2011; 15:242
 36. Holcomb JL, Tilley BC, Baraniuk S, Fox EE, Wade CE, Podbielski JM i sur. Transfusion of Plasma, Platelets, and Red Blood Cells in a 1:1:1 vs a 1:1:2 Ratio and Mortality in Patients With Severe Trauma: the PROPPR Randomized Clinical Trial. JAMA. 2015; 313:471-482
 37. Holcomb JL, Tilley BC, Baraniuk S, Fox EE, Wade CE, Podbielski JM i sur. Transfusion of Plasma, Platelets, and Red Blood Cells in a 1:1:1 vs a 1:1:2

Ratio and Mortality in Patients With Severe Trauma: the PROPPR
Randomized Clinical Trial. JAMA. 2015; 313:471-482

38. Zielinski MD, Johnson PM, Jenkins D, Goussous N, Stubbs JR. Emergency use of prethawed group A plasma in trauma patients. J Trauma Acute Care Surg. 2013; 74:69-74
39. Radwan ZA, Bai Y, Matijevic N del Junco DJ, McCarthy JJ, Wade CE. An emergency department thawed plasma protocol for severely injured patients. JAMA Surg. 2013; 148:170-175
40. Chandler WL, Ferrell C, Timble S, Woody S. Development of a rapid emergency hemorrhage panel. Transfusion. 2010; 50:2547-2552
41. Leemann H, Lustenberg T, Talving P, Kobayashi L, Bukur M, Brenni M i sur. The role of rotation thromboelastometry in early prediction of massive transfusion. J Trauma. 2010; 69:1403-1408
42. Afshari A, Wikkelso A, Brok J, Moller AM, Wetterslev J. Thromboelastography (TEG) or thromboelastometry (ROTEM) to monitor haemotherapy versus usual care in patients with massive transfusion. Cochrane Database Syst Rev. 2011; CD007871
43. Waters JH. Role of the massive transfusion protocol in the management of haemorrhagic shock. Br J Anaesth. 2014; 113(s2):ii3-ii8
44. Harris AM i sur. Guidelines on the Administration of Blood Components. London. British Committee for Standards in Haematology; 2012.
45. British Committee for Standards in Haematology, Blood Transfusion Task Force. Guidelines for the use of platelet transfusions. Br J Haematol. 2003; 122:10-23
46. Svjetska zdravstvena organizacija. 19th WHO Model List of Essential Medicines (April 2015). [Internet] [pristupljeno 22.05.2016.]. dostupno na: http://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/EML2015_8-May-15.pdf

47. Shakur H, Roberts I, Bautista R i sur. Effects of tranexemic acid on death, vascular occlusive events, and blood transfusion in trauma patients with significant haemorrhage (CRASH-2): a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2010; 376:23-32
48. Roberts I, Shakur H, Afolabi A i sur. The importance of early treatment with tranexamic acid in bleeding trauma patients: an exploratory analysis of the CRUSH-2 randomised controlled trial. *Lancet*. 2011; 377:1096-1101, 1101.e1-2
49. Simpson E, Lin Y, Stanworth S, Birchall J, Doree C, Hyde C. Recombinant factor VIIa for the prevention and treatment of bleeding in patients without haemophillia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 3, CD005011
50. Levi M, Levy JH, Andersen HF, Truloff D. Safety of recombinant activated factor VII in randomized clinical trials. *N Engl J Med*. 2010; 363:1791-1800
51. Ferreira J, DeLosSantos M. The Clinical Use of Prothrombin Complex Concentrate. *J Emerg Med*. 2013; 44(6):1201-1210
52. Franchini M, Lippi G. Prothrombin complex concentrates: an upadate. *Blood Transfus*. 2010; 8:149-154
53. Mitterlechner T, Innerhoffer P, Streif W, Lodi M, Dinninger T, Klima G i sur. Prothrombin complex concentrate and recombinant prothrombin alone or in combination with recombinant factor X and FVIIa in dilutional coagulopathy: a porcine model. *J Thromb Haemost*. 2011; 9:729-737
54. Grottke O, Braunschweig T, Spronk HM, Esch S, Rieg AD, van Oerle R i sur. Increasing concentrations of prothrombin complex concentrate induce disseminated intravascular coagulation in a pig model of coagulopathy with blunt liver injury. *Blood*. 2011; 118(7):1943-1951
55. Karlsson M, Ternstrom L, Hyller M, Baghaei F, Flinck A, Skrtic S i sur. Prophylactic fibrinogen infusion reduces bleeding after coronary artery bypass surgery. A prospective randomised pilot study. *Thromb Haemost*. 2009; 102:137-144

56. Rahe-Meyer N, Pichlmaier M, Haverich A, Solomon C, Winterhalter M, Piepenbrock S i sur. Bleeding management with fibrinogen concentrate targeting a high-normal plasma fibrinogen level: a pilot study. *Br J Anaesth.* 2009; 102:785-792
57. Innerhofer P, Westermann I, Tauber H, Bretkopf R, Fries D, Kastenberger T i sur. The exclusive use of coagulation factor concentrates enables reversal of coagulopathy and decreases transfusion rates in patients with major blunt trauma. *Injury.* 2013; 44:209-216
58. Sihler KC, Napolitano LM. Complications of massive transfusion. *Chest.* 2010; 137:209-220
59. McKinley BA, Gonzalez EA, Balldin BC, i sur. Revisiting the “Bloody Vicious Cycle”. *Shock.* 2004; 21 (suppl 2):47
60. Schreiber MA. Damage control surgery. *Crit Care Clin.* 2004; 20:101-118
61. Jurkovich GJ, Greiser WB, Luterman A, Curreri PW. Hypothermia in trauma victims: an ominous predictor of survival. *J Trauma.* 1987; 27:1019 -1024
62. Wang HE, Callaway CW, Peitzman AB, Tisherman SA. Admission hypothermia and outcome after major trauma. *Crit Care Med.* 2005; 33:1296-1301
63. Lier H, Krep H, Schroeder S, Stuber F. Preconditions of hemostasis in trauma: a review. The influence of acidosis, hypocalcemia, anemia, and hypothermia on functional hemostasis in trauma. *J Trauma.* 2008; 65(4):951-960
64. Kermode JC, Zheng Q, Milner EP. Marked temperature dependence of the platelet calcium signal induced by human von Willebrand factor. *Blood.* 1999; 94:199-207
65. Watts DD, Trask A, Soeken K, Perdue P, Dols S, Kaufmann C. Hypothermic coagulopathy in trauma: effect of varying levels of hypothermia on enzyme speed, platelet function, and fibrinolytic activity. *J Trauma.* 199; 44 (5):846-854

66. Wolberg A , Meng ZH, Monroe DM III, Hoffman M. A systematic evaluation of the effect of temperature on coagulation enzyme activity and platelet function. J Trauma. 2004; 56(6):1221-1228
67. Smith CE. Principles of fluid warming in trauma. U: Smith CE, Rosenberg AD, Grande, CM, ur. Massive Transfusion and Control of Hemorrhage in the Trauma Patient. Baltimore, MD: International Trauma Anesthesia and Critical Care Society (ITACCS); 2003. Str. 30-34
68. Spahn DR, Rossaint R. Coagulopathy and blood component transfusion in trauma. Br J Anaesth. 2005; 95:130-139
69. Hoffman M. The cellular basis of traumatic bleeding. Mil Med. 2004; 169:5-7
70. Gottschall JL , ur. Blood Transfusion Therapy: A Physician's Handbook, 8th ed. Bethesda, MD : American Association of Blood Banks; 2005.
71. Meng ZH, Wolberg AS, Monroe DM III, Hoffman M. The effect of temperature and pH on the activity of factor VIIa: implications for the efficacy of high-dose factor VIIa in hypothermic and acidotic patients. J Trauma. 2003; 55 (5):886-891
72. Martini WZ, Pusateri AE, Uscilowicz JM, Delgado AV, Holcomb JB. Independent contributions of hypothermia and acidosis to coagulopathy in swine. J Trauma. 2005; 58 (5):1002 -1009
73. Funk GC, Doberer D, Kneidinger N, Lindner G, Holzinger U, Schneeweiss B. Acid-base disturbances in critically ill patients with cirrhosis. Liver Int. 2007; 27(7):901-909
74. Engstrom M, Schott U, Romner B, et al. Acidosis impairs the coagulation: a thromboelastographic study. J Trauma. 2006; 61:624-628
75. Wong DW, Mishkin FS, Tanaka TT. The effects of bicarbonate on blood coagulation. JAMA. 1980; 244:61-62
76. Martini WZ, Dubick MA, Pusateri AE, Park MS, Ryan KL, Holcomb JB. Does bicarbonate correct coagulation function impaired by acidosis in swine? J Trauma. 2006; 61:99-106

77. Martini WZ, Dubick MA, Wade CE, Holcomb JB. Evaluation of tris-hydroxymethylaminomethane on reversing coagulation abnormalities caused by acidosis in pigs. *Crit Care Med.* 2007; 35:1568-1574
78. Sorensen B, Fries D. Emerging treatment strategies for trauma-induced coagulopathy. *Br J Surg.* 2012; 99(Suppl 1):40-50
79. Mardel SN, Saunders FM, Allen H, Menezes G, Edwards CM, Ollerenshaw L et al. Reduced quality of clot formation with gelatin-based plasma substitutes. *Br J Anaesth.* 1998; 80: 204-207
80. Mittermayr M, Streif W, Haas T, Fries D, Velik-Salchner C, Klingler A et al. Hemostatic changes after crystalloid or colloid fluid administration during major orthopedic surgery: the role of fibrinogen administration. *Anesth Analg.* 2007; 105:905-917
81. Haas T, Fries D, Velik-Salchner C, Oswald E, Innerhofer P. Fibrinogen in craniostomosis surgery. *Anesth Analg.* 2008; 106:725-731
82. Niemi TT, Kuitunen AH. Artificial colloids impair haemostasis. An in vitro study using thromboelastometry coagulation analysis. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2005; 49:373-378
83. Armand R, Hess JR. Treating coagulopathy in trauma patients. *Transfus Med Rev.* 2003; 17(3):223-231
84. Abdel-Wahab OI, Healy B, DzikWH. Effect of fresh-frozen plasma transfusion on prothrombin time and bleeding in patients with mild coagulation abnormalities. *Transfusion* 2006; 46:1279-1285
85. Toy P, Popovsky MA, Abraham E, i sur. National Heart, Lung and Blood Institute Working Group on TRALI. Transfusion-related acute lung injury: definition and review. *Crit Care Med.* 2005; 33(4):721-726
86. Gajic O, Gropper MA, Hubmayr RD. Pulmonary edema after transfusion: how to differentiate transfusion-associated circulatory overload from transfusion-related acute lung injury. *Crit Care Med.* 2006; 34(5):S109-S113

87. British Society for Haematology. British Committee for Standardization in Haematology Blood Transfusion Task Force. Guidelines for transfusion for massive blood loss. Clin Lab Haematol. 1998; 10(3):265-273
88. Kramer L, Bauer E, Joukhadar C, Strobl W, Gendo A, Madl C i sur. Citrate pharmacokinetics and metabolism in cirrhotic and noncirrhotic critically ill patients. Crit Care Med. 2003; 31(10):2450-2455
89. Meikle A, Milne B. Management of prolonged QT interval during a massive transfusion: calcium, magnesium or both? Can J Anaesth. 2000; 47(8):792-795
90. Wang D, Sun J, Solomon SB, Klein H, Natanson C. Transfusion of older stored blood and risk of death: a meta-analysis. Transfusion. 2012; 52(6):1184-1195
91. Steiner ME, Ness PM, Assmann SF, Triulzi DJ, Sloan SR, Delaney M i sur. Effects of Red-Cell Storage Duration on Patients Undergoing Cardiac Surgery. N Engl J Med. 2015; 372:1419-1429
92. Lacroix J, Hebert PC, Fergusson DA, Tinmouth A, Cook DJ, Marshall JC i sur. Age of Transfused Blood in Critically Ill Adults. N Engl J Med. 2015; 372:1410-1418
93. Hunt BJ, Allard S, Keeling D, Norfolk D, Stanworth SJ, Pendry K i sur. A practical guideline for the haematological management of major haemorrhage. Br J Haematol. 2015; 170:788-803
94. Pham HP, Shaz BH. Update on massive transfusion. Br J Anesth. 2013; 111(S1):i71-i82

Životopis

Mateja Ulamec rođena je 28. siječnja 1992. u Zagrebu. Pohađala je osnovnu školu Augusta Cesarca koju je završila 2006. godine. Obrazovanje nastavlja u općoj I. Gimnaziji grada Zagreba a završava 2010. godine kada upisuje Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu. Tijekom studiranja bila je član studentske udruge CroMSIC, Studentske sekcije za neuroznanost, Studentske pedijatrijske sekcije i EMSA Zagreb. U sklopu udruga prisustvovala je raznim predavanjima, sudjelovala u javnozdravstvenim događanjima, bila kontakt osoba stranim studentima na razmjeni te završila tečaj ILS-a u Dubrovniku 2015. godine. Također je fotografirala za studentski časopis „Medicinar“. Od stranih jezika govori engleski i francuski za koje je položila CAE i Delf B1 ispite.